

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of:

M. Kuribayashi, et al.

Serial No.: **Corresponding to PCT/JP03/10504, filed August 20, 2003**

Filed: **Concurrently herewith**

For: **Adhesive Gel Composition For Iontophoretic Formulations And
Method For Producing The Same**

CLAIM FOR PRIORITY

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

The benefit of the filing dates of the following prior foreign application filed in Japan is hereby requested for the above identified application and the priority provided in 35 U.S.C. 365 is hereby claimed:

Japanese patent application No. 2002/255682, filed August 30, 2002

In support of this claim, a certified copy of said original foreign application was filed with the International Bureau on October 10, 2003, as evidenced by form PCT/IB/304, which is attached.

It is requested that the file of this application be marked to indicate that the requirements of 35 U.S.C. 365 have been fulfilled and that the Patent and Trademark Office kindly acknowledge receipt of these documents.

Respectfully submitted,

TOWNSEND & BANTA

Donald E. Townsend, Jr.

Donald E. Townsend, Jr.
Reg. No. 43,198

CUSTOMER NUMBER: 27955

TOWNSEND & BANTA
Suite 900, South Building
601 Pennsylvania Ave., N.W.
Washington, D.C. 20004
(202) 220-3124

Date: February 25, 2005

PCT/JP03/10504

日本国特許庁

JAPAN PATENT OFFICE

Rec'd PCT/PTO

20.08.03

25 FEB 2005

REC'D 10 OCT 2003

WIPO PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2002年 8月30日
Date of Application:

出願番号 特願2002-255682
Application Number:
[ST. 10/C]: [JP 2002-255682]

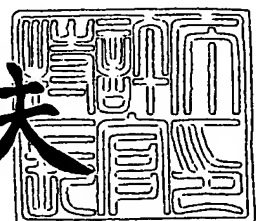
出願人 久光製薬株式会社
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 9月26日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証第2003-3079201

【書類名】 特許願

【整理番号】 HM1023

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K 9/70

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久光製薬株式会社筑波研究所内

【氏名】 栗林 満

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久光製薬株式会社筑波研究所内

【氏名】 池田 秀一

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久光製薬株式会社筑波研究所内

【氏名】 徳本 誠治

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久光製薬株式会社筑波研究所内

【氏名】 森 健二

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久光製薬株式会社筑波研究所内

【氏名】 肥後 成人

【特許出願人】

【識別番号】 000160522

【氏名又は名称】 久光製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100098110

【弁理士】

【氏名又は名称】 村山 みどり

【選任した代理人】

【識別番号】 100090583

【弁理士】

【氏名又は名称】 田中 清

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 051046

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 イオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物及びその製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 イオン性合成高分子物質、非イオン性合成高分子物質、天然系高分子物質、多価アルコール類、架橋剤及び薬物を含むことを特徴とする、イオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物。

【請求項 2】 イオン性合成高分子物質の配合量が 0.1～3.0 重量%であり、非イオン性合成高分子物質の配合量が 0.5～30.0 重量%であり、天然系高分子物質の配合量が 0.5～10.0 重量%であり、多価アルコール類の配合量が 1.0～60.0 重量%であることを特徴とする請求項 1 記載のイオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物。

【請求項 3】 イオン性合成高分子物質 (A)、非イオン性合成高分子物質 (B) 及び天然系高分子物質 (C) の配合組成 (重量) が、
 $(B+C)/A \geq 1.5$ 、且つ/又は、 $A+B+C \geq 7$ 重量%
であることを特徴とする請求項 1 又は 2 記載のイオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物。

【請求項 4】 イオン性合成高分子物質が、少なくともアニオン性官能基を有する重合性不飽和単量体を重合して得られるものであることを特徴とする請求項 1～3 のいずれかに記載のイオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物。

【請求項 5】 イオン性合成高分子物質が、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸部分中和物、ポリアクリル酸完全中和物、メトキシエチレン無水マレイン酸共重合体、メトキシエチレンマレイン酸共重合体、イソブチレン無水マレイン酸共重合体、イソブチレンマレイン酸共重合体及びカルボキシビニルポリマーからなる群から選ばれる 1 種又は 2 種以上であることを特徴とする請求項 1～4 のいずれかに記載のイオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物。

【請求項 6】 非イオン性合成高分子物質が、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン及びポリエチレンオキサイドからなる群から選ばれる 1 種又は 2 種以上であることを特徴とする請求項 1～5 のいずれかに記載のイオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物。

【請求項 7】 天然系高分子物質物質が、ゼラチン、カラギーナン、ローカストビンガム、デキストリン、カルボキシメチルセルロース及びその金属塩からなる群から選ばれる 1 種又は 2 種以上であることを特徴とする請求項 1～6 のいずれかに記載のイオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物。

【請求項 8】 多価アルコール類が、グリセリン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-ソルビトール、キシリトール、マンニトール及びエリスリトールからなる群から選ばれる 1 種又は 2 種以上であることを特徴とする請求項 1～7 のいずれかに記載のイオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物。

【請求項 9】 架橋剤が、多価金属化合物、多官能エポキシ化合物及びホウ酸系化合物からなる群から選ばれる 1 種又は 2 種以上であることを特徴とする請求項 1～8 のいずれかに記載のイオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物。

【請求項 10】 薬物が、イオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物中において陰イオンを形成し、イオントフォレーシス製剤の陰極側からの投与が可能であるものであることを特徴とする請求項 1～9 のいずれかに記載のイオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物。

【請求項 11】 薬物が、水溶性ステロイドホルモンであることを特徴とする請求項 10 記載のイオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物。

【請求項 12】 水溶液ステロイドホルモンが、リン酸デキサメタゾンナトリウム、酢酸デキサメタゾンナトリウム、メタスルホン安息香酸デキサメタゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸プレニゾロンナトリウム及びリン酸ベタメタゾンナトリウムから選ばれる 1 種又は 2 種以上であることを特徴とする請求項 11 記載のイオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物。

【請求項 13】 pH が、4～9 の範囲であることを特徴とする請求項 1～12 のいずれかに記載のイオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物。

【請求項 14】 各成分の添加及び練合時の窒素置換及び/又は真空練合により、ゲル中の溶存酸素が積極的に除去されたものであることを特徴とする請求項 1～13 のいずれかに記載のイオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物。

【請求項15】 イオン性合成高分子物質、非イオン性合成高分子物質、天然系高分子物質、多価アルコール類、架橋剤及び薬物を含む成分の混合及び練合時において、窒素置換及び／又は真空練合を実施して、ゲル中の溶存酸素を積極的に除去することを特徴とするイオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、経皮及び経粘膜への適用に好適なイオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物及びその製造方法に関する。詳細には、イオン性合成高分子物質、非イオン性合成高分子物質、天然系高分子物質、多価アルコール類、架橋剤及び薬物を含み、保形性及び自己粘着性に優れ、高い薬物安定性と薬物吸収性を実現するイオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物とその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

イオントフォレーシスは、皮膚又は粘膜に電圧を印加し、電氣的にイオン性薬物を泳動し、皮膚又は粘膜から薬物投与するものである。イオントフォレーシス装置は、陽極用と陰極用のイオントフォレーシス用電極を一定間隔で皮膚に貼着し、電流発生器から生じた電流を該電極に導くことによって治療が実施されるように構成されている。また、イオントフォレーシス装置は、薬物貯蔵層と電極を組み合わせた構造からなり、薬物の体内血中濃度を一定時間維持できるように予め設計された一定量の薬効成分の他、安定した薬効を維持するために必要な種々の添加剤が封入されている。薬物貯蔵層は、別包装の薬物溶解液を適用時に含浸させる「薬液滴下含浸型」、薬物を乾燥状態で保持し、適用時に溶解させる「用事溶解型」、さらに、水溶性高分子物質等の親水性ゲル基剤に予め薬物を配合した「マトリックス型」の3つの剤形に大別することができる。

【0003】

しかし、何れの剤形も、薬物安定性、操作性、薬物吸収性等の面で問題を有しているため、問題の改善を目的として、これまでに数多くの発明がなされている

。例えば、特表平 8 - 5 0 3 8 7 5 号公報には、治療時に、親水性高分子物質をポリウレタン発泡体に乾燥状態で保持した薬物貯蔵層に、薬物溶液を含浸させて使用する薬液滴下含浸型のイオントフォーシス製剤が開示されている。この製剤は、親水性高分子物質が配合されているため、薬液の液漏れを防止することができ、またそれと同時に、薬物貯蔵層と皮膚との付着性を改善することができる。しかし、薬物溶液の含浸操作に時間を要する上、製剤構造が複雑であるため、操作性及び経済性の面で満足できる製剤とは言えなかった。

【0 0 0 4】

また、特表平 7 - 5 0 7 4 6 4 号公報、特開平 1 1 - 1 9 2 3 1 3 号公報及び特開平 1 1 - 2 3 9 6 2 1 号公報には、薬物を薬物保持層に乾燥状態で保持し、適用時に含水ゲルや水密封カプセル等の水和手段によって薬物保持層を水和させ、薬物を溶解して活性化する用事溶解型製剤が開示されている。この製剤は、水分に不安定な薬物には非常に適した製剤であるが、構造が複雑なため量産化には程遠いと考えられており、構造的にも、水和手段から薬物貯蔵層への液漏れが懸念され、保管時の品質保証に問題があった。

【0 0 0 5】

また、一方で、水溶性高分子等の親水性ゲル基剤に薬物を予め配合したハイドロゲル製剤が開発されている。特開昭 6 3 - 9 2 3 6 0 号公報及び特公平 2 - 1 7 1 8 7 号公報に開示されているように、従来より、マトリックス型のイオントフォーシス製剤用ハイドロゲル組成物としては、寒天等の天然系高分子物質やポリビニルアルコール等の非イオン性合成高分子物質を用いたゲル組成物が知られている。しかし、このような組成物は、粘着力がなく、経時的に離水が発生するなどの問題であった。

【0 0 0 6】

そのため、このような問題の解決を念頭に、パップ剤で繁用されているポリアクリル酸系のイオン系合成高分子を基剤に用いた化学架橋型のゲル組成が検討されてきた。

例えば、特願平 1 0 - 3 3 5 6 0 2 号公報には、塩基性薬物のイオントフォー

ーシス製剤用ハイドロゲル組成物として、ポリアクリル酸やメトキシエチレン無水マレイン酸共重合体等の酸性高分子物質、多価アルコール、ゼラチンを配合し、多官能エポキシ化合物で架橋させる組成物が開示されている。このゲル組成物は、ゲル保形性が強固で粘着力が非常に高いものである。また、酸性高分子物質自体がイオン性官能基を有することから、pH緩衝剤を別途加えなくてもpH設定が可能であり、pH緩衝剤等の競合による薬物吸収性の低下を懸念する必要もないという利点を有していた。

しかし、アニオン性のイオン性合成高分子物質は、イオン性薬物や電解質を配合した場合に、製剤の粘度が急激に低下して、液状又は垢状となり、十分な保形性のあるゲル体を得られないことが知られていた。そのため、十分なゲル物性を得るには、イオン性薬物の配合を少なくするか、イオン性合成高分子を高濃度に配合する必要があったが、何れの場合も、薬物の放出量が低下してしまう問題があった。特に、イオン性合成高分子物質の高濃度配合については、イオン性合成高分子自身が導電性である点と、イオン性合成高分子物質がゲル中の自由水量を減少させることから、薬物の輸率の低下とゲル中での薬物の拡散抵抗の増加をもたらし、イオントフォレーシスによる薬物投与において、薬物吸収性が極端に低下することが明らかになっている。このような点から、イオン性合成高分子物質はゲル物性と薬物吸収性の面で相反する効果を有するため、イオントフォレーシス用ゲル基剤としては、注意を要するものであった。

【0007】

そこで、ゲル物性と薬物吸収性の両方の向上を目的として、ポリアクリル酸系高分子物質にノニオン性官能基を導入した基剤が検討されている。例えば、アクリル酸とアクリルアミド共重合体を基剤としたゲル組成が特開平5-97662号公報に、アクリル酸ナトリウムとN-ビニルアセトアミド共重合体を基剤としたゲル組成が特開平10-316590号公報に開示されている。これらの基剤は、アニオン性官能基が少ないことから、薬物との競合を抑制でき、その結果、薬物吸収性の減少を極力少なくできる。また、イオン成分の配合によるゲル粘度の低下も少なく、安定したゲル物性を得ることができる。

しかし、十分なゲル体を形成するには、架橋点となるイオン性官能基が少なく

、高濃度の配合が必要であり、コスト面で経済的とは言えなかった。また、そのような基剤には、チキソトロピックな非ニュートン流動の特性があるため、高濃度配合時に製造面でのハードルが高くなるという問題もあった。特に、ゲルの充填を念頭においた製剤では、そのような組成の採用は困難である。また、イオン性合成高分子に比べるとゲル中の pH 緩衝能が小さいため、加水分解等による pH 変動を十分に抑制できない。その結果、加水分解等で安定性に問題がある化合物では、十分な安定性を確保できない可能性が大きい。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】

即ち、従来のイオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物は以下のような問題点を有していた。

- 1) 非イオン系合成高分子物質又は天然系高分子物質をベース基剤としたゲル組成物では、粘着力がない上に、経時での離水発生が認められる。
- 2) イオン性合成高分子物質をベース基剤としたゲル組成物では、イオン性薬物や電解質を配合した場合に、製剤の粘度が急激に低下し、同時にゲル物性も低下する。従って、十分なゲル物性を得るには、イオン性成分の配合量の制限やイオン性合成高分子物質の高濃度配合が必要となる。
- 3) イオン性合成高分子物質は、導電性高分子物質であり、ゲル中の自由水量を減少させるため、イオントフォレーシスによる薬物投与において、高濃度配合時に薬物吸収性が極端に低下する。
- 4) ノニオン性官能基を導入した弱イオン性合成高分子ベース基剤としたゲルでは、高い薬物吸収性を持つゲル物性を得ることができる。しかし、架橋点が少ないため、十分なゲル体を形成するには高濃度の配合が必要である上、特有のチキソトロピックな非ニュートン流動性から製造上の問題がある。
- 5) 非イオン性合成高分子物質及び弱イオン性合成高分子物質をベース基剤としたゲルでは、解離型官能基が少ないため、pH 緩衝能が小さい。従って、加水分解等で安定性に問題がある化合物では、十分な安定性を確保できない。

このように、薬物吸収性、薬物安定性、ゲル保形性、ゲル粘着性の全てにおいて優れ、しかも量産可能なイオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物及びその

製造方法は、未だ得られていないのが現状である。

【0009】

【課題を解決するための手段】

本発明の目的は、上記の従来技術の問題点を解決するためになされたものであり、薬物吸収性、薬物安定性、ゲル保形性、ゲル粘着性の全てにおいて優れ、しかも、製造時の調合及び充填が容易で、安価な製造が可能な経皮又は経粘膜適用のイオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物とその製造方法を提供することを目的とする。

本発明者らは、上記目的を達成すべく鋭意研究を重ねた結果、イオン性合成高分子物質、非イオン性合成高分子物質、天然系高分子物質、多価アルコール類、架橋剤及び薬物を含むことを特徴とするイオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物、及び窒素置換及び／又は真空練合によるゲル中の溶存酸素を積極的に除去することを特徴とする前記イオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物の製造方法が、上記の目的を達成し得ることを見出し、本発明を完成した。

【0010】

すなわち、本発明は、イオン性合成高分子物質、非イオン性合成高分子物質、天然系高分子物質、多価アルコール類、架橋剤及び薬物を含むことを特徴とする、イオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物である。

本発明はまた、イオン性合成高分子物質の配合量が0.1～3.0重量%であり、非イオン性合成高分子物質の配合量が0.5～30.0重量%であり、天然系高分子物質の配合量が0.5～10.0重量%であり、多価アルコール類の配合量が1.0～60.0重量%であることを特徴とする前記イオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物である。

本発明はまた、イオン性合成高分子物質（A）、非イオン性合成高分子物質（B）及び天然系高分子物質（C）の配合組成（重量）が、
 $(B+C)/A \geq 1.5$ 、且つ／又は、 $A+B+C \geq 7$ 重量%
であることを特徴とする前記イオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物である。

【0011】

本発明はまた、イオン性合成高分子物質が、少なくともアニオン性官能基を有する重合性不飽和単量体を重合して得られるものであることを特徴とする前記イオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物である。

本発明はまた、イオン性合成高分子物質が、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸部分中和物、ポリアクリル酸完全中和物、メトキシエチレン無水マレイン酸共重合体、メトキシエチレンマレイン酸共重合体、イソブチレン無水マレイン酸共重合体、イソブチレンマレイン酸共重合体及びカルボキシビニルポリマーからなる群から選ばれる1種又は2種以上であることを特徴とする前記イオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物である。

本発明はまた、非イオン性合成高分子物質が、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン及びポリエチレンオキサイドからなる群から選ばれる1種又は2種以上であることを特徴とする前記イオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物である。

【0012】

本発明はまた、天然系高分子物質が、ゼラチン、カラギーナン、ローカストビングム、デキストリン、カルボキシメチルセルロース及びその金属塩からなる群から選ばれる1種又は2種以上であることを特徴とする前記イオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物である。

本発明はまた、多価アルコール類が、グリセリン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-ソルビトール、キシリトール、マンニトール及びエリスリトールからなる群から選ばれる1種又は2種以上であることを特徴とする前記イオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物である。

本発明はまた、架橋剤が、多価金属化合物、多官能エポキシ化合物及びホウ酸系化合物からなる群から選ばれる1種又は2種以上であることを特徴とする前記イオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物である。

【0013】

本発明はまた、薬物が、イオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物において陰イオンを形成し、イオントフォレーシス製剤の陰極側からの投与が可能であるものであることを特徴とする前記イオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物

である。

本発明はまた、薬物が、水溶性ステロイドホルモンであることを特徴とする前記イオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物である。

本発明はまた、水溶液ステロイドホルモンが、リン酸デキサメタゾンナトリウム、酢酸デキサメタゾンナトリウム、メタスルホン安息香酸デキサメタゾンナトリウム、コハク酸ヒドロコルチゾンナトリウム、リン酸ヒドロコルチゾンナトリウム、コハク酸プレニゾロンナトリウム及びリン酸ベタメタゾンナトリウムから選ばれる1種又は2種以上であることを特徴とする前記イオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物である。

【0014】

本発明はまた、pHが、4～9の範囲であることを特徴とする前記イオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物である。

本発明はまた、各成分の添加及び練合時の窒素置換及び/又は真空練合により、ゲル中の溶存酸素が積極的に除去されたものであることを特徴とする前記イオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物である。

本発明はまた、イオン性合成高分子物質、非イオン性合成高分子物質、天然系高分子物質、多価アルコール類、架橋剤及び薬物を含む成分の混合及び練合時に、窒素置換及び/又は真空練合を実施して、ゲル中の溶存酸素を積極的に除去することを特徴とするイオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物の製造方法である。

【0015】

【発明の実施の形態】

以下、本発明について、好適な実施形態を挙げて詳細に説明する。

本発明のイオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物において使用されるイオン性合成高分子物質は、親水性基剤で、解離型官能基を有するものであれば特に限定されないが、アニオン性官能基を有する重合性不飽和単量体を重合して得られるものであることが望ましい。例えば、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸部分中和物、ポリアクリル酸完全中和物、メトキシエチレン無水マレイン酸共重合体、メトキシエチレンマレイン酸共重合体、イソブチレン無水マレイン酸共重合体

、イソブチレンマレイン酸共重合体、カルボキシビニルポリマー、ポリアクリルアミド、ポリアクリルアミド誘導体、N-ビニルアセトアミド、N-ビニルアセトアミド並びにアクリル酸及び/アクリル酸塩との共重合体等が好ましい例として挙げられる。また、これらの中でも、ポリアクリル酸、ポリアクリル酸部分中和物、ポリアクリル酸完全中和物、メトキシエチレン無水マレイン酸共重合体、メトキシエチレンマレイン酸共重合体、イソブチレン無水マレイン酸共重合体、イソブチレンマレイン酸共重合体、カルボキシビニルポリマーは特に好ましい。イオン性合成高分子物質は、これらの1種または2種以上が適宜組み合わせて用いられる。

尚、上記の解離型官能基には、総合的観点から、 $-\text{COOH}$ 、 $-\text{COOX}$ (X:対イオン) でカルボキシル基が少なくとも一つは含まれることが望ましい。

このようなイオン性合成高分子物質は、帯電した官能基が高分子骨格に付加した状態で存在するため、一般の無機系電解質に比べると輸率が非常に小さく、薬物との競合を抑制できるというメリットがある。また、組み合わせによって、pH設定が可能となると同時に、強力なpH緩衝能を形成できるため、イオン性合成高分子物質の使用は、加水分解等で安定性が低下する薬物にとって好適である。また、pH調整時に、電解質を積極的に添加する必要がないので、薬物吸収性の低下防止にも貢献できる。

【0016】

尚、イオン性合成高分子物質の配合量は、イオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物中、0.1～3.0重量%であることが好ましく、より好ましくは1.5～2.5重量%である。配合量が0.1重量%未満となると、十分なゲル保形力及びpH緩衝能を形成できなくなるのに対して、3.0重量%を超えると、イオン性合成高分子による薬物の輸率の低下とゲル中の拡散抵抗の増加により、薬物吸収性が極端に低下するので好ましくない。

【0017】

本発明のイオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物において使用される非イオン性合成高分子物質は、親水性で非イオン性の合成高分子物質であれば、特に限定されないが、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルホルマール、ポリ

ビニルメチルエーテル、ポリビニルメタアクリレート、ポリビニルピロリドン、ポリビニルピロリドン・ビニルアセテート共重合体、ポリエチレンオキシド、ポリプロピレンオキシド等の合成高分子物質が挙げられ、中でもポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリエチレンオキシドが好ましい。これらは、1種又は2種以上が適宜組み合わせて使用される。

このような非イオン性合成高分子物質の配合量は、イオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物において、0.5～30.0重量%であることが好ましく、より好ましくは3.0～20.0重量%である。配合量が0.5重量%未満となると、十分な保形性と粘着性が発揮されないのに対して、30.0重量%を超えると、増粘による製造面での取り扱い性及び充填性が低下するので好ましくない。

【0018】

本発明のイオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物において使用される天然系高分子物質は、完全な天然由来の高分子物質でも、意図的に誘導体化した半合成高分子物質のいずれでもよく、他の成分との相溶性に問題がなければ、特に限定されない。このような天然系高分子物質としては、例えば、アラビアガム、トラガントガム、ローカストビンガム、グアーガム、エコーガム、カラヤガム、寒天、デンプン、カラギーナン、アルギン酸及びその金属塩、アルギン酸プロピレングリコール、デキストラン、デキストリン、アミロース、ゼラチン、コラーゲン、プルラン、ペクチン、アミロペクチン、スターチ、キチン、キトサン、アルブミン、カゼイン、メチルセルロース、エチルセルロース、プロピルセルロース、エチルメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース及びその金属塩、ヒドロキシプロピルスターチ、デンプン-アクリル酸グラフト重合体が挙げられ、これらの中でもカラギーナン、ゼラチン、ローカストビンガム、デキストリン、カルボキシメチルセルロース及びその金属塩が好ましい。これらの天然系高分子物質は、1種または2種以上が適宜組み合わせて使用される。

【0019】

このような天然系高分子物質の配合量は、イオントフォレーシス製剤用粘着ゲ

ル組成物において、0.5～10.0重量%が好ましく、より好ましくは2.0～6.5重量%である。配合量が0.5重量%未満となると、他の成分との競合によって十分なゲル化能を発揮できなくなるのに対して、10.0重量%を超えると、ゲル物性は良好になるが、増粘による製造面での取り扱い性が低下するので、好ましくない。

【0020】

尚、本発明のゲル組成物において、前記イオン性合成高分子と前記非イオン性合成高分子と天然系高分子の配合比は、前記イオン性合成高分子（A）0.1～3.0重量%、非イオン性高分子（B）0.5～30.0重量%及び天然系高分子（C）0.5～10.0重量%の範囲内で、

$$(B+C)/A \geq 1.5、\text{且つ/又は、} A+B+C \geq 7 \text{ 重量\%}$$

であることが好ましく、より好ましくは

$$(B+C)/A \geq 2.5、\text{且つ/又は、} A+B+C \geq 9 \text{ 重量}$$

である。上記配合量が $(B+C)/A < 1.5$ 又は $A+B+C < 7$ 重量となると、十分なゲル保形性が得られないばかりか、浸み出しが発生するので、好ましくない。

【0021】

本発明のイオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物において使用される多価アルコール類は、他の成分との相溶性に問題がなければ、特に限定されないが、グリセリン、エチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリプロピレングリコール等のグリコール類、1,3-プロパンジオール、1,4-ブタンジオール等のジオール類、D-ソルビトール、キシリトール、マンニトール、エリスリトール等の糖アルコール類が好ましいとして挙げられ、中でもグリセリン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-ソルビトール、キシリトール、マンニトール、エリスリトールは好ましく、グリセリンとD-ソルビトールの組み合わせは特に好ましい。これらの多価アルコール類は、1種又は2種以上を適宜組み合わせ使用することができる。これらの多価アルコール類は、上記高分子物質の可塑剤として作用する以外に、水分の保湿効果及びゲル形成を促進する賦

形剤としての効果も持ち合わせるものである。

【0022】

多価アルコールの配合量は、イオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物において、1.0～60.0重量%が好ましく、より好ましくは5.0～40.0重量%である。その配合量が1.0重量%未満となると、十分な凝集力が得られないばかりか、含有する水が揮散し、十分な皮膚接着性が得られなくなる恐れがあるのに対し、60.0重量%を超えると、ゲル強度が高くなり過ぎるため、粘着力低下と液の浸み出しが発生するので、好ましくない。

【0023】

本発明のイオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物において使用される架橋剤は、特に限定されないが、例えば、多官能エポキシ化合物、多価金属化合物、ホウ酸系化合物が好ましい例として挙げられる。これらは、1種又は2種以上を適宜組み合わせて用いることができる。架橋剤の好ましい組み合わせの例としては、非イオン系合成高分子物質及び天然系高分子物質の配合量が多い組成物においては、多価金属化合物とホウ酸系化合物の組み合わせ、イオン性合成高分子物質の配合量が多い基剤では、多官能エポキシ化合物と多価金属化合物の組み合わせ等が挙げられる。

【0024】

多官能エポキシ化合物としては、ソルビトールポリグリシジルエーテル、ポリグリセロールポリグリシジルエーテル、ジグリセロールポリグリシジルエーテル、グリセロールポリグリシジルエーテル、エチレングリコールジグリシジルエーテル、ポリエチレングリコールジグリシジルエーテル、ポリプロピレングリコールジグリシジルエーテル等が好ましい例として挙げられる。

多官能エポキシ化合物を用いる場合の配合量は、イオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物の全重量に対して、0.01～2.0重量%であることが好ましい。上記の配合量が、0.01重量%未満となると、ゲル成形性が得られないのに対し、2重量%を超えると、過度の架橋が進行し、ゲル粘着性が低下するので、好ましくない。

【0025】

多価金属化合物としては、アルミニウム化合物が好ましく、水酸化アルミニウムゲル、水酸化アルミニウム、塩化アルミニウム、硫酸アルミニウム、メタケイ酸マグネシウム、ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、カオリン、ステアリン酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、合成ヒドロタルサイト、硫酸アルミニウムカリウム、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム、塩基性酢酸アルミニウム等が好ましい例として挙げられる。

多価金属化合物を用いる場合の配合量は、本発明のイオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物の全重量に対して、0.01～5.0重量%が好ましく、より好ましくは0.3～3.0重量%である。上記配合量が0.01重量%未満となると、他の成分との競合により十分なゲル化能を発揮できなくなるのに対して、5.0重量%を超えると、架橋剤による薬物の吸着が増加し、薬物吸収性を低下する傾向があるので、好ましくない。

【0026】

ホウ酸系化合物としては、非イオン系合成高分子物質や天然系高分子物質の架橋剤として好適に使用されるホウ酸、ホウ酸アンモニウム、ホウ酸カルシウム、メタホウ酸ナトリウム、四ホウ酸ナトリウムが挙げられる。ホウ酸系化合物の配合量は、また、ホウ酸系化合物としては、非イオン系合成高分子や天然系高分子の架橋剤として好適に使用されるホウ酸、ホウ酸アンモニウム、ホウ酸カルシウム、メタホウ酸ナトリウム、四ホウ酸ナトリウムが挙げられる。

ホウ酸系化合物を用いる場合の配合量は、本発明のイオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物の全重量に対して、0.01～10重量%が好ましく、より好ましくは0.2～2.0重量%である。上記の配合量が0.01重量%未満となると、成型性のあるゲル体が得られず、10重量%を超えると、過度の架橋による多価アルコールや水等の液体成分のゲル表面からの浸み出しが発生するため、好ましくない。

【0027】

また、本発明のイオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物には、金属系化合物の硬化を調整する硬化調整剤を配合することができる。このような硬化調整剤

としては、乳酸、酒石酸、クエン酸等の有機酸や、エデト酸二ナトリウム等のキレート化合物を利用することができる。硬化調整剤を配合する場合の配合量は、薬物との競合を考慮し、イオントフォレーシス投与時の薬物吸収性を低下させない程度とすることが好ましい。

【0028】

本発明のイオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物において配合される水は、皮膚角質層の膨潤、刺激性の緩和及び投与薬物の溶解と透過のために、イオントフォレーシス投与では非常に重要な成分である。

水の配合量は、イオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物の全体の重量に対して、10～80重量%とすることが好ましく、より好ましくは30～60重量%である。配合量が10重量%未満となると、組成物中の水溶性薬物の溶解性が低下して、結晶が析出したり、組成物中の自由水量が低下して、拡散抵抗の増加が発生し、結果的に薬物吸収量が低下してしまうので、好ましくない。一方、配合量が80重量%を超えると、十分なゲル体を形成するのが困難になるばかりか、水揮散性が高くなり、保管時及び投与時の品質保証が困難になるので、好ましくない。

【0029】

本発明の粘着ゲル組成物に含有される薬物は、粘着ゲル組成物に溶解し、陽イオン又は陰イオンに解離するものであれば、あらゆる治療分野における薬物が使用可能であり、特に分子量 $1 \times 10^2 \sim 1 \times 10^6$ の生理活性物質を広く用いることができる。

本発明において用いることができる薬物の例としては、例えば、抗アレルギー剤、麻酔剤、鎮痛剤、抗喘息薬、抗痙攣薬、抗腫瘍薬、解熱薬、抗不整脈薬、降圧薬、利尿薬、血管拡張薬、制吐薬、中枢神経系興奮薬、診断薬、ホルモン剤、抗炎症薬、抗うつ薬、抗精神病薬、免疫抑制薬、筋弛緩薬、抗ウイルス薬、抗生物質、抗血栓形成薬、骨吸収抑制剤、骨形成促進剤などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。これらは1種又は2種以上を適宜組み合わせて使用することができる。

【0030】

陽イオンに解離しうる種々の薬物の例としては、バカンピシリン、スルタミシリン、セフポドキシムプロキセチル、セフテレラムピボキシル、セフメノキシム、セフェチアム、ドキシサイクリン、ミノサイクリン、テトラサイクリン、エリスロマイシン、ロキタマイシン、アミカシン、アルベカシン、アストロマイシン、ジベカシン、ゲンタマイシン、イセパマイシン、カナマイシン、ミクロノマシイン、シソマイシン、ストレプトマイシン、トブラマイシン、エタンブトール、イソニアシド、フルコナゾール、フルシトシン、ミコナゾール、アシクロビル、クロラムフェニコール、クリンダマイシン、ホスホマイシン、バンコマイシン、アクラルピシン、プレオマイシン、シタラビン、ダカルバジン、ニムスチン、ペプロマイシン、プロカルバジン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、カルシトニン類、パタチドライドホルモン (PTH)、顆粒球コロニー形成刺激因子 (G-CSF)、メカセルミン、アリメマジン、クロルフェニラム、クレマスチン、メキタジン、アゼラスチン、ケトチフェン、オキサトミド、メチルメチオニンスルホニウムクロライド、コルヒチン、カモスタッド、ガベキサート、ナファモスタット、ミゾリビン、ピロキシカム、プログルメタシン、エモルファゾン、チアラミド、ブプレノルフィン、エルゴタミン、フェナセチン、リルマザホン、トリアゾラム、ゾピクロン、ニトラゼパム、クロナゼパム、アマンタジン、プロモクリプチン、クロルプロマジン、スルトプリド、クロルジアゼポキシド、クロキサゾラム、ジアゼパム、エチゾラム、オキサゾラム、アミトリプチリン、イミプラミン、ノルトリプチリン、セチプチリン、チクロピジン、アトロピン、臭化パンクロニウム、チザニジン、臭化ピリドスチグミン、ドブタミン、ドパミン、ベニジピン、ジルチアゼム、ニカルジピン、ベラパミル、アセプトロール、アテノロール、カルテオロール、メトピロロール、ニブラジロール、ピンドロール、プロプラノロール、ジピリダモール、ニコランジル、トラジピル、アジマリン、アプリンジン、ジベンゾリン、ジソピラミド、フレカイニド、イソプレナリン、リドカイン、メキシレチン、プロカイン、プロカインアミド、テトラカイン、シブカイン、プロパフェノン、キニジン、ヒドロクロロチアジド、トリクロロチアジド、トリバミド、アゾセミド、アモスラロール、ブドララジン、ブナゾシン、カドララジン、クロニジン、デラプリル、エナラプリル、グアネチジン

、ヒドララジン、ラベタロール、プラゾシン、レセルピン、テラゾシン、ウラジ
ピル、ニコモール、エピネフリン、エチレフリン、ミドドリン、パパベリン、ク
レンブテロール、フェノテロール、マブテロール、プロカテロール、サルブタモ
ール、テルブタリン、ツロブテロール、チペプジン、アンブロキシソール、ブロム
ヘキシシン、シメチジン、ファモチジン、ラニチジン、ロキサチジンアセタート、
ベネキサート、オメプラール、ピレンゼピン、スルピリド、シサプリド、ドンペ
リドン、メトクロプラミド、トリメプチン、コデイン、モルヒネ、フェンタニル
、ペチジン、オキシブチン、リトドリン、トロジリン及びそれらの塩が挙げられ
るが、これらに限定されるものではない。

【0031】

陰イオンに解離しうる種々の薬物の例としては、アモキシシリン、アンピシリ
ン、アスポキシシリン、ベンジルペニシリン、メチシリン、ピペラシリン、スル
ペニシリン、チカルシリン、セファクロル、セフェドロキシル、セフェレキシ
ン、セファトリジン、セフィキシム、セフラジン、セフロキサジン、セファマンド
ール、セファゾリン、セフメタゾール、セフミノクス、セファペラゾン、セフォ
タキシム、セフォタテン、セフォキシチン、セフピラミド、セフスロジン、セフ
タジジム、セフチゾキシム、セフトリアキソン、セフゾナム、アズトレオナム、
カルモナム、フロモキシセフ、イメペネム、ラタモキシセフ、シプロフロキサシ
ン、エノキサシン、ナリジクス酸、ノルフロキサシン、オフロキサシン、ビダラゾ
ン、フルオロウラシル、メトトレキサート、レボチロキシシン、リオチロニン、アン
レキサノクス、クロモグリク酸、トラニラスト、グリクラジド、インシュリン類
、プロスタグランジン類、ベンズプロマロン、カルバゾクロム、トラネキサム酸
、アルコロフェナック、アスピリン、ジクロフェナク、イブプロフェン、インド
メタシン、ケトプロフェン、メフェナム酸、スリンダク、チアプロフェン酸、ト
ルメチン、スルピリン、ロベンザリット、ペニシラミン、アモバルビタール、ペ
ントバルビタール、フェノバルビタール、チオペンタール、フェニトレン、バル
プロ酸、ドロキシドパ、アセタゾラミド、ブメタニド、カンレン酸、エタクリン
酸、アラセプリル、カプトプリル、リシノプリル、メチルドパ、クロフィラブラ
ート、プラバスタチン、プロブコール、アルプロスタジル、アミノフィリン、テ

オフィリン、カルボシステイン、リン酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、メタスルホン安息香酸デキサメタゾン、コハク酸ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾン、コハク酸プレニゾロン、リン酸ベタメタゾン及びそれらの塩が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0032】

これらの薬物の中でも、イオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物中において陰イオンを形成し、イオントフォレーシス製剤の陰極側からの投与が可能であるものが好ましく、水溶性ステロイド化合物、特に、リン酸デキサメタゾン、酢酸デキサメタゾン、メタスルホン安息香酸デキサメタゾン、コハク酸ヒドロコルチゾン、リン酸ヒドロコルチゾン、コハク酸プレニゾロン、リン酸ベタメタゾン及びそれらの塩は好ましい例として挙げられる。

このように、イオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物中において陰イオンを形成し、イオントフォレーシス製剤の陰極側からの投与が可能であるものが好ましいのは、陰イオンとゲル組成物中のイオン性合成高分子物質との静電的相互作用において、アニオン性官能基を有するイオン性合成高分子物質が、カチオン性官能基を有するイオン性合成高分子物質より相互作用が小さい点と、陰極側からの薬物投与で薬物吸収性を低下させる皮膚側から製剤側への水の移動 (convective flow) をゲルが抑制できる点からである。

【0033】

尚、本発明の粘着ゲル組成物を用いると、加水分解や酸化分解により薬物安定性の維持が非常に難しい薬物でも、安定して配合することができる。本発明の粘着ゲル組成物は、成分の種類を適宜組み合わせることにより、pHを自由に設定することが可能である上、強力なpH緩衝能を形成することができるため、加水分解等によるpH変動を抑制でき、分解速度を小さくすることができるからである。

さらに、後記する本発明の製造方法によれば、窒素処理及び真空下で調合することができるため、ゲル中の溶存酸素を大幅に削減でき、酸化分解速度を小さくすることが可能である。そのため、従来の技術では親水性基剤に配合できなかった薬物の使用も可能である。

【0034】

尚、本発明の粘着ゲル組成物の pH は、薬物の安定性及び投与電極によって異なるため、限定されないが、薬物安定性や皮膚への安全性及びゲル物性を考慮すると、4～9 の範囲内であることが好ましい。

例えば、リン酸デキサメタゾンナトリウムを投与する場合には、加水分解を抑制するという観点と、陰イオンの陰極側投与であることを考慮して、pH を弱アルカリ性側 7～9 に設定することが好ましい。また、リドカインとエピネフリンの混合系で投与する場合には、エピネフリンの酸化分解の抑制という観点と陽イオンの陽極側投与であることを考慮して、pH を酸性側 4～6 に設定することが好ましい。尚、pH の調整は、粘着ゲル組成物の成分である高分子物質の種類を選択することにより実施することができるので、薬物の輸率を低下させる電解質は、積極的には添加しないことが好ましい。

本発明の粘着ゲル組成物は、さらに、必要に応じて安定化剤、防腐剤、吸収促進剤、pH 調整剤等を配合することも可能である。

【0035】

次に、本発明の粘着ゲル組成物の製造方法の例について説明するが、本発明の粘着ゲル組成物の製造方法は、この方法に限定されるものではない。

本発明の粘着ゲル組成物の製造においては、各成分の添加及び連合時に、窒素置換及び／又は真空練合を実施することが望ましい。すなわち、真空練合機を用いて、窒素置換後に真空操作を実施し、ゲル中の溶存酸素を極力削減した状態で実施することが好ましい。また、前処理した成分の練合機への添加は、釜中の気密性を維持するために、ホッパーを用いて添加することが好ましいが、やむを得ず釜を開ける場合には、窒素置換後に再度真空操作を実施し、釜中の酸素濃度を抑制することが好ましい。また、調製中の釜内の真空度は、加熱温度によって異なるため、適宜設定することが望ましいが、内容物の膨張と攪拌効率を考慮して決定することが好ましい。例えば、加熱温度が 60℃ 以下の場合には、真空度を -0.08 Mpa 以下に設定することができる。

【0036】

本発明のイオントフォーシス製剤用粘着ゲル組成物の調製手順については、

特に限定されないが、発泡性の高い添加剤から順次添加し、ゲル中に泡が混入しないようにすることが好ましい。

好ましい調製方法の一例を挙げると、例えば、溶解時に発泡が見られる天然系高分子物質は、界面活性剤を添加し、水に予め加熱溶解させる。また、非イオン性合成高分子物質は、多価アルコール類に分散させる。得られた両調製品を、真空練合機で脱泡を行いながら、練合させる。次に、これに、イオン性合成高分子物質、防腐剤を多価アルコール類に分散させた前処理品と薬物を順次添加し、均一に溶解させる。最後に、多価金属化合物や多官能エポキシ化合物等の架橋剤を溶媒に分散又は溶解させた状態で添加し、均一になるまで練合することにより、本発明の粘着ゲル組成物を得ることができる。

【0037】

上記の本発明の粘着ゲル組成物は、支持体の展膏面に予め導電性ペーストを印刷して形成された電極上に展膏するか、又は一旦剥離処理を施したフィルムや成型カップに粘着ゲル組成物を展膏又は充填した後に電極に転写圧着して、イオントフォレーシス用電極を得ることができる。

【0038】

【実施例】

以下、実施例、試験例を挙げて、本発明をより詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものでない。尚、以下において「部」とは、「重量部」を意味するものとする。

実施例 1～31 において使用される各成分の配合量は、表 1～8 に示す通りであり、比較例 1～11 において使用される各成分の配合量は、表 9～10 に示す通りである。

【0039】

(実施例 1)

水 51.55 部にポリビニルアルコール（完全けん化物：クラレ社製）7.5 部及びカラギーナン 2.5 部を添加し、加熱溶解させた。別に、ポリビニルピロリドン（K-90：ISP 社製）7.5 部、ポリアクリル酸ナトリウム（F-480ss：昭和電工社製）0.25 部、パラヒドロキシ安息香酸メチル 0.18

部及びパラヒドロキシ安息香酸プロピル 0.02 部を、グリセリン 25 部に分散させた。両調製品を、真空練合機を用いて脱泡を行いながら練合した。

次に、これに、D-ソルビトール液 2.0 部及びリン酸デキサメタゾンナトリウム 3.0 部を添加し、均一に溶解させた。最後に、四ホウ酸ナトリウム 0.5 部を添加し、均一になるまで練合して、本発明の粘着ゲル組成物を得た。

尚、本発明の粘着ゲル組成物の製造では、前調製品の練合機への添加は、練合釜を開けて実施し、開釜時には窒素置換後に真空操作を実施した。

得られた粘着ゲル組成物を、剥離処理したポリエステルテレフタレート製の凸型成型容器（直径 24 mm、深さ 1.5 mm）に 0.8 g 充填した後、剥離処理したポリエステルテレフタレートフィルムの剥離面を貼り合わせ、本発明の粘着ゲル組成物を得た。

【0040】

（実施例 2～3）

実施例 1 と同一の製造方法により、本発明の粘着ゲル組成物を得た。

【0041】

（実施例 4）

水 34.23 部に、ゼラチン 3.0 部、D-ソルビトール液 5.0 部及びモノステアリン酸ポリエチレングリコール 0.3 部を添加し、加熱溶解させた。別に、ポリビニルアルコール（部分けん化物：クラレ社製）2 部及びポリエチレンオキサイド（coagulant：ダウケミカル社）2 部を、グリセリン 17 部に分散させた。このようにして得られた両調製品を、真空練合機で脱泡を行いながら練合した。

次に、これに、ポリアクリル酸ナトリウム（F-480ss：昭和電工社製）1.0 部、ポリアクリル酸部分中和物（NP-700：昭和電工社製）0.5 部、パラヒドロキシ安息香酸メチル 0.18 部及びパラヒドロキシ安息香酸プロピル 0.02 部をグリセリン 10 部に分散させた調製品と、リン酸デキサメタゾンナトリウム 3 部及び β -シクロデキストリン 3.3 部を水 15 部に溶解させた調製品を、順次添加し、均一に溶解させた。

最後に、これに、水酸化アルミニウムゲル 0.37 部をグリセリン 3 部に分散

させた調製品とエチレングリコールジグリシジルエーテル 0.1 部を添加し、均一になるまで練合して、本発明の粘着ゲル組成物を得た。

本発明の粘着ゲル組成物の製造では、前調製品の練合機への添加は、練合釜を開けて実施し、開釜時には窒素置換後に真空操作を実施した。

得られた粘着ゲル組成物 0.8 g を、剥離処理したポリエステルテレフタレート製の凸型成型容器（直径 24 mm，深さ 1.5 mm）に充填した後、剥離処理したポリエステルテレフタレートフィルムの剥離面を貼り合わせ、本発明の粘着ゲル組成物を得た。

【0042】

（実施例 5～25）

実施例 4 と同一の製造方法により、本発明の粘着ゲル組成物を得た。

【0043】

（実施例 26～28）

薬物として、リン酸ベタメタゾンナトリウムを使用し、実施例 26 は実施例 1 と同一の製造方法により、実施例 27～28 は実施例 4 と同一の製造方法によって、本発明の粘着ゲル組成物を得た。

【0044】

（実施例 29～31）

薬物として、塩酸リドカインを使用し、実施例 29 は実施例 1 と同一の製造方法により、実施例 30～31 は実施例 4 と同一の製造方法で本発明の粘着ゲル組成物を得た。

【0045】

（比較例 1～6）

実施例 4 と同一の製造方法により、比較例 1～6 の組成物を得た。

【0046】

（比較例 7）

水 7.1 部にポリビニルアルコール（完全けん化物：ユニチカ社製）1.2 部を添加し、オートクレーブで 120℃において、15 分加熱溶解させた。別に、リン酸デキサメタゾンナトリウム 3 部を水 1.4 部に溶解させた。このようにして得ら

れた両調製品を、均一になるまで練合した。得られた粘着ゲル組成物を、剥離処理したポリエステルテレフタレート製の凸型成型容器（直径 2 4 mm、深さ 1. 5 mm）に 0. 8 g 充填した後、剥離処理したポリエステルテレフタレートフィルムの剥離面を貼り合わせ、- 8 0 °C で凍結架橋させて、粘着ゲル組成物を得た。

【0 0 4 7】

（比較例 8 ～ 9）

水とグリセリンの混合液に、ゲル化剤、パラヒドロキシ安息香酸メチル及びパラヒドロキシ安息香酸プロピルを添加し、6 0 °C 前後で加熱溶解させた。別に、リン酸デキサメタゾンナトリウムを水に溶解させた。このようにして得られた両調製品を均一になるまで練合した。

得られた粘着ゲル組成物を、剥離処理したポリエステルテレフタレート製の凸型成型容器（直径 2 4 mm、深さ 1. 5 mm）に 0. 8 g 充填した後、剥離処理したポリエステルテレフタレートフィルムの剥離面を貼り合わせ、粘着ゲル組成物を得た。

【0 0 4 8】

（比較例 1 0）

特開平 1 0 - 3 1 6 5 9 0 号公報に記載の実施例 3 の製造方法により、粘着ゲル組成物を得た。

【0 0 4 9】

（比較例 1 1）

窒素置換及び真空処理を実施しないこと以外は、実施例 4 と同一の製造方法により、粘着ゲル組成物を得た。

【0 0 5 0】

（試験例 1：ゲル物性評価）

実施例 1 ～ 3 1 及び比較例 1 ～ 1 1 の粘着ゲル組成物について、調製直後に粘度を測定し、室温において 1 4 日放置し、架橋進行がほぼ終了した時点で、ゲル物性評価及び官能評価を実施した。実施例の結果を、表 1 ～ 8 に、比較例 1 ～ 1 1 の結果を表 9 ～ 1 0 に示した。

また、各粘着ゲル組成物におけるイオン性合成高分子物質（A）、非イオン性合成高分子物質（B）及び天然系高分子物質（C）の配合組成（重量）の構成比についても、同様に示した。

ゲル物性評価

< pH >

pHメーターF-15（堀場製作所社製）を用いて、平面型ガラス電極によりゲル表面のpHを測定した。各試料について3回測定を行い、その平均値を算出して、各試料のpH値とした。

< プロブタック >

デジタルカウンター付プロブタックテスター（理学工業社製）を用いて、ベークライド製円筒型（φ5mm）プローブにより、プロブタックを測定した。測定条件は、下記の内容とし、各試料について3回測定を行った。

引張速度：10mm/sec.

接触時間：1sec.

荷重50g（実荷重30g、リング荷重20g）

< 粘度 >

Viscotester VT-04（RION社製）を用いて、調製直後のゲル粘度を測定した。尚、測定時のゲル温度は、成分によって調合温度が異なるため統一できないが、45℃～60℃の範囲で実施した。

【0051】

官能評価

官能評価の項目は、皮膚付着性、ベタツキ、ゲル保形性、ゲルからの溶媒及び水の浸み出し、カップ剥離性とした。判定基準は以下の通りである。

< 皮膚付着性 >

非常に良好な付着性：◎、良好な付着性：○、弱い付着性：△、全く付着性無し：×

< ベタツキ >

全く無し：◎、気にならない程度：○、やや強めのベタツキ感：△、非常に強いベタツキ感：×

<ゲル保形性>

高いゲル強度または高い形状記憶性があり、変形しない：◎

多少ゲル強度が低く変形するが、形状を維持する：○

ゲル強度は弱く、変形時に破断が一部あり：△

極弱い衝撃でも変形し、完全に破断する：×

<浸み出し>

全く無し：◎、極弱いウェット感：○、少量の浸み出し：△、多量の浸みだし：

×

<カップ剥離性>

ゲル残り全く無し：◎、極々微量のゲル残り：○、少量のゲル残り：△、剥離できないか、剥離時にゲル破壊有り：×

<総合判定>

非常に良好な物性で、使用にまったく問題なし：◎、良好な物性で、使用に問題なし：○、一部問題があるが、使用可能：△、使用不可：×

【0052】

【表1】

(実施例1～4)

	成分	1	2	3	4
薬物	リン酸デキサメタゾンナトリウム	3	3	3	3
	リン酸ベタメタゾンナトリウム				
	塩酸リドカイン				
イオン性合成高分子 (A)	ポリアクリル酸ナトリウム	0.25	0.5	0.5	1
	ポリアクリル酸部分中和物			0.5	0.5
	ポリアクリル酸				
	カルボキシビニルポリマー				
	メトキシエチレン無水マレイン酸共重合体				
非イオン性合成高分子 (B)	ポリビニルアルコール (部分けん化物)				2
	ポリビニルアルコール (完全けん化物)	7.5	7.5	7.5	
	ポリビニルピロリドン	7.5	7.5	7.5	
	ポリエチレンオキサイド				2
天然系高分子 (C)	ゼラチン				3
	カラギーナン	2.5	2.5	2.5	
	シクロデキストリン				3.3
	ローカストビングム				
	カルボキシメチルセルロース				
多価アルコール類	グリセリン	25	20	20	30
	プロピレングリコール				
	D-ソルビトール液(70%)	2	2	2	5
	エリスリトール				
架橋剤	乾燥水酸化アルミニウムゲル		0.37	0.37	0.37
	エチレングリコールジグリシジルエーテル				0.1
	尿素				
	合成ケイ酸アルミニウム				
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム				
pH調整剤	四水ウ酸ナトリウム	0.5	0.5	0.5	
	トリエタノールアミン				
界面活性剤	モノステアリン酸ポリエチレングリコール				0.3
防腐剤	メチルパラベン	0.18	0.18	0.18	0.18
	プロピルパラベン	0.02	0.02	0.02	0.02
	精製水	51.55	55.93	55.43	49.23
	A+B+C	17.75	18	18.5	11.8
	A/(A+B+C)	1.41	2.78	5.41	12.71
	(B+C)/A	70.00	35.00	17.50	6.87
ゲル物性	pH	6.62	6.96	6.61	7.62
	Probe tack(gf)	13.3±1.0	14.5±3.4	13.0±2.4	7.8±0.5
	粘度(cps)	15500	28000	32000	22500
官能評価	皮膚付着性	○	○	○	○
	ベタツキ	△	○	○	○
	保形性	○	○	○	○
	浸み出し	○	○	○	○
	カップ剥離性	○	○	○	○
	総合評価(ゲル物性)	○	○	○	○

【0053】

【表2】

(実施例 5～8)

	成 分	5	6	7	8
薬物	リン酸デキサメタゾンナトリウム リン酸ベタメタゾンナトリウム 塩酸リドカイン	3 - -	3 - -	3 - -	3 - -
イオン性合成高分子 (A)	ポリアクリル酸ナトリウム	2	2	1.5	1.5
	ポリアクリル酸部分中和物				0.5
	ポリアクリル酸				
	カルボキシビニルポリマー				
	メトキシエチレン無水マレイン酸共重合体			0.5	
非イオン性合成高分子 (B)	ポリビニルアルコール (部分けん化物)	2	2	2	2
	ポリビニルアルコール (完全けん化物)				
	ポリビニルピロリドン				
	ポリエチレンオキサライド	2	1.5	1.5	2
天然系高分子 (C)	ゼラチン	3	3.5	3.5	3
	カラギーナン				
	シクロデキストリン	3.3	1.65	1.65	
	ローカストビングム				
	カルボキシメチルセルロース				
多価アルコール類	グリセリン	30	30	30	30
	プロピレングリコール				
	D-ソルビトール液(70%)	5	3.75	3.75	5
	エリスリトール				
架橋剤	乾燥水酸化アルミニウムゲル	0.37	0.37	0.37	0.37
	エチレングリコールジグリシジルエーテル 塩素	0.1	0.1	0.1	0.1
	合成ケイ酸アルミニウム				
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム				
	四ホウ酸ナトリウム				
pH調整剤	トリエタノールアミン			1	
界面活性剤	モノステアリン酸ポリエチレングリコール	0.3	0.3	0.3	0.3
防腐剤	メチルパラベン	0.18	0.18	0.18	0.18
	プロピルパラベン	0.02	0.02	0.02	0.02
	精製水	48.73	51.63	50.63	52.03
	A+B+C	12.3	10.65	10.65	9
	A/(A+B+C)	16.26	18.78	18.78	22.22
	(B+C)/A	5.15	4.33	4.33	3.50
ゲル物性	pH	7.89	7.70	7.45	7.37
	Probe tack(gF)	9.8±1.0	11.8±1.3	12.8±1.3	11.5±0.6
	粘度(cps)	24000	24500	25000	23000
官能評価	皮膚付着性	○	○	○	○
	ベタツキ	○	○	○	○
	保形性	○	○	○	○
	浸み出し	○	○	○	○
	カップ剥離性	○	○	○	○
	総合評価(ゲル物性)	○	○	○	○

【0054】

【表3】

(実施例9～12)

	成 分	9	10	11	12
薬物	リン酸デキサメタゾンナトリウム	3	3	3	3
	リン酸ベタメタゾンナトリウム				
	塩酸リドカイン				
	ポリアクリル酸ナトリウム	1			1.8
	ポリアクリル酸部分中和物	1	2	2	0.45
イオン性合成高分子 (A)	ポリアクリル酸				
	カルボキシビニルポリマー				
	メトキシエチレン無水マレイン酸共重合体				
非イオン性合成高分子 (B)	ポリビニルアルコール (部分けん化物)	2	2	1	2
	ポリビニルアルコール (完全けん化物)				
	ポリビニルピロリドン				
	ポリエチレンオキシド	1			1.5
天然系高分子 (C)	ゼラチン	3	3	3	
	カラギーナン				2.5
	シクロデキストリン				
	ローカストビングム				
	カルボキシメチルセルロース				
多価アルコール類	グリセリン	30	30	30	30
	プロピレングリコール				
	D-ソルビトール液(70%)	5	2.5	3	3
	エリスリトール				
架橋剤	乾燥水酸化アルミニウムゲル	0.37	0.37	0.37	0.37
	エチレングリコールジグリシジルエーテル	0.1	0.1	0.1	0.1
	尿素	2.5			
	合成ケイ酸アルミニウム				
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム				
pH調整剤	四水ウ酸ナトリウム				
	トリエタノールアミン	0.5		0.5	1
界面活性剤	モノステアリン酸ポリエチレングリコール	0.3	0.3	0.3	0.3
防腐剤	メチルパラベン	0.18	0.18	0.18	0.18
	プロピルパラベン	0.02	0.02	0.02	0.02
	精製水	50.03	56.53	56.53	53.78
	A+B+C	8	7	6	8.25
	A/(A+B+C)	25.00	28.57	33.33	27.27
	(B+C)/A	3.00	2.50	2.00	2.67
ゲル物性	pH	7.00	6.42	7.15	8.07
	Probe tack(gf)	8.3±1.3	10.5±0.6	10.5±0.6	11.3±0.5
	粘度(cps)	22500	20000	15000	35500
官能評価	皮膚付着性	○	○	○	○
	ベタツキ	△	△	△	○
	保形性	○	△	△	○
	浸み出し	○	○	○	○
	カップ剥離性	○	○	○	○
	総合評価(ゲル物性)	○	△	△	○

【0055】

【表4】

(実施例13～16)

	成 分	13	14	15	16
薬物	リン酸デキサメタゾンナトリウム リン酸ベタメタゾンナトリウム 塩酸リドカイン	3	3	3	3
イオン性合成高分子 (A)	ポリアクリル酸ナトリウム	2.5	2	1.5	2.5
	ポリアクリル酸部分中和物		0.4		
	ポリアクリル酸			1	
	カルボキシビニルポリマー		0.1		
	メトキシエチレン無水マレイン酸共重合体				
非イオン性合成高分子 (B)	ポリビニルアルコール (部分けん化物)	2	2	2	2
	ポリビニルアルコール (完全けん化物)				
	ポリビニルピロリドン				
	ポリエチレンオキシド	1.5	1.5		1.5
天然系高分子 (C)	ゼラチン	3.5	3	3	
	カラギーナン				2
	シクロデキストリン	1.65			
	ローカストビングム				
	カルボキシメチルセルロース				
多価アルコール類	グリセリン	30	30	30	22.5
	プロピレングリコール				
	D-ソルビトール液(70%)	3	4.9	5	3
	エリスリトール				
架橋剤	乾燥水酸化アルミニウムゲル	0.37	0.37	0.37	0.37
	エチレングリコールジグリシジルエーテル	0.1	0.1	0.1	0.1
	尿素				
	合成ケイ酸アルミニウム				
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム				
pH調整剤	四ホウ酸ナトリウム				
	トリエタノールアミン		0.5	2	
界面活性剤	モノステアリン酸ポリエチレングリコール	0.3	0.3	0.5	0.3
防腐剤	メチルパラベン	0.18	0.18	0.18	0.18
	プロピルパラベン	0.02	0.02	0.02	0.02
	精製水	51.88	51.63	51.33	62.53
	A+B+C	11.15	9	7.5	8
	A/(A+B+C)	22.42	27.78	33.33	31.25
	(B+C)/A	3.46	2.60	2.00	2.20
ゲル物性	pH	7.71	7.50	7.37	7.56
	Probe tack(gF)	12.8±1.0	11.8±0.5	14.0±0.5	10.3±1.0
	粘度(cps)	27000	28500	23000	37000
官能評価	皮膚付着性	○	○	○	○
	ベタツキ	○	○	○	○
	保形性	○	○	○	○
	浸み出し	○	○	○	○
	カップ剥離性	○	○	○	○
	総合評価(ゲル物性)	◎	◎	◎	○

【0056】

【表5】

(実施例17～20)

	成 分	17	18	19	20
薬物	リン酸デキサメタゾンナトリウム	3	3	3	3
	リン酸ベタメタゾンナトリウム 塩酸リドカイン				
イオン性合成高分子 (A)	ポリアクリル酸ナトリウム	2	2	2	2
	ポリアクリル酸部分中和物	0.5	0.5	0.5	1
	ポリアクリル酸				
	カルボキシビニルポリマー				
	メトキシエチレン無水マレイン酸共重合体				
非イオン性合成高分子 (B)	ポリビニルアルコール (部分けん化物)	2	2	2	2.5
	ポリビニルアルコール (完全けん化物)				
	ポリビニルピロリドン				
	ポリエチレンオキサ이드	1.5	1.5	1.5	0.5
天然系高分子 (C)	ゼラチン				3
	カラギーナン	2	3	1.5	
	シクロデキストリン				
	ローカストビンガム			0.75	
	カルボキシメチルセルロース	1			
多価アルコール類	グリセリン	30	30	30	30
	プロピレングリコール				
	D-ソルビトール液(70%)	5		3	3
	エリスリトール		5		
架橋剤	乾燥水酸化アルミニウムゲル	0.37	0.37	0.37	0.37
	エチレングリコールジグリシジルエーテル	0.1	0.1	0.1	0.1
	尿素				
	合成ケイ酸アルミニウム				
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム				
pH調整剤	四ホウ酸ナトリウム				
	トリエタノールアミン				0.5
界面活性剤	モノステアリン酸ポリエチレングリコール	0.3	0.3	0.3	0.3
防腐剤	メチルパラベン	0.18	0.18	0.18	0.18
	プロピルパラベン	0.02	0.02	0.02	0.02
	精製水	52.03	52.03	54.78	53.53
	A+B+C	9	9	8.25	9
	A/(A+B+C)	27.78	27.78	30.30	33.33
	(B+C)/A	2.60	2.60	2.30	2.00
ゲル物性	pH	7.48	7.68	7.75	7.80
	Probe tack(gf)	12.5±0.6	12.0±0.0	8.0±0.8	8.8±1.2
	粘度(cps)	49000	41000	45000	30000
官能評価	皮膚付着性	○	○	○	○
	ベタツキ	○	○	○	○
	保形性	△	△	○	○
	浸み出し	○	○	○	○
	カップ剥離性	○	○	○	○
	総合評価(ゲル物性)	○	○	○	○

【0057】

【表6】

(実施例 21～24)

	成 分	21	22	23	24
薬物	リン酸デキサメタゾンナトリウム リン酸ベタメタゾンナトリウム 塩酸リドカイン	3	3	3	3
イオン性合成高分子 (A)	ポリアクリル酸ナトリウム	2	2	2	2
	ポリアクリル酸部分中和物	1	1	1	
	ポリアクリル酸				1
	カルボキシビニルポリマー				
	メトキシエチレン無水マレイン酸共重合体				
非イオン性合成高分子 (B)	ポリビニルアルコール (部分けん化物)	2	2	1.5	3
	ポリビニルアルコール (完全けん化物)				
	ポリビニルピロリドン				
	ポリエチレンオキサイド	0.5			
天然系高分子 (C)	ゼラチン	2.5	2.5	2.5	3
	カラギーナン				
	シクロデキストリン				
	ローカストビングム				
	カルボキシメチルセルロース				
多価アルコール類	グリセリン	30	30	30	30
	プロピレングリコール				
	D-ソルビトール液(70%)	3	3		
	エリスリトール				
架橋剤	乾燥水酸化アルミニウムゲル	0.37	0.37		0.37
	エチレングリコールジグリシジルエーテル	0.1	0.1	0.1	
	尿素				5
	合成ケイ酸アルミニウム				1
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム				
pH調整剤	四水ウ酸ナトリウム				
	トリエタノールアミン	0.5	0.5	0.5	
界面活性剤	モノステアリン酸ポリエチレングリコール	0.3	0.3	0.3	
防腐剤	メチルパラベン	0.18	0.18	0.18	0.18
	プロピルパラベン	0.02	0.02	0.02	0.02
	精製水	54.53	55.03	58.9	51.43
	A+B+C	8	7.5	7	9
	A/(A+B+C)	37.50	40.00	42.86	33.33
	(B+C)/A	1.67	1.50	1.33	2.00
ゲル物性	pH	7.83	6.07	6.27	6.07
	Probe tack(gf)	10.8±1.5	7.3±1.0	8.2±1.0	7.3±1.0
	粘度(cps)	27500	26500	25000	26500
官能評価	皮膚付着性	○	○	△	○
	ベタツキ	○	○	△	○
	保形性	○	○	△	○
	浸み出し	○	○	○	○
	カップ剥離性	○	○	○	○
	総合評価(ゲル物性)	◎	○	△	○

【0058】

【表7】

(実施例 25～28)

	成分	25	26	27	28
薬物	リン酸デキサメタゾンナトリウム リン酸ベタメタゾンナトリウム 塩酸リドカイン	3	3	3	3
イオン性合成高分子 (A)	ポリアクリル酸ナトリウム	2	0.5	2	2
	ポリアクリル酸部分中和物				0.5
	ポリアクリル酸	1			
	カルボキシビニルポリマー				
	メトキシエチレン無水マレイン酸共重合体				
非イオン性合成高分子 (B)	ポリビニルアルコール (部分けん化物)	3		2	2
	ポリビニルアルコール (完全けん化物)		7.5		
	ポリビニルピロリドン		7.5		
	ポリエチレンオキシド			1.5	1.5
天然系高分子 (C)	ゼラチン	3		3.5	
	カラギーナン		2.5		3
	シクロデキストリン			1.65	
	ローカストビンガム				
	カルボキシメチルセルロース				
多価アルコール類	グリセリン	30	20	30	30
	プロピレングリコール				
	D-ソルビトール液(70%)		2	3.75	5
	エリスリトール				
架橋剤	乾燥水酸化アルミニウムゲル	0.37	0.37	0.37	0.37
	エチレングリコールジグリシジルエーテル			0.1	0.1
	尿素	5			
	合成ケイ酸アルミニウム				
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	1			
pH調整剤	四水ウ酸ナトリウム		0.5		
	トリエタノールアミン				
界面活性剤	モノステアリン酸ポリエチレングリコール			0.3	0.3
防腐剤	メチルパラベン	0.18	0.18	0.18	0.18
	プロピルパラベン	0.02	0.02	0.02	0.02
	精製水	51.43	55.93	51.63	52.03
	A+B+C	9	18	10.65	9
	A/(A+B+C)	33.33	2.78	18.78	27.78
	(B+C)/A	2.00	35.00	4.33	2.60
ゲル物性	pH	6.27	6.56	7.70	7.58
	Probe tack(gf)	8.2±1.0	15.3±1.9	11.8±1.3	12.0±0.0
	粘度(cps)	25000	22500	24500	40000
官能評価	皮膚付着性	○	○	○	○
	ベタツキ	○	○	○	○
	保形性	○	○	○	△
	浸み出し	○	○	○	○
	カップ剥離性	○	○	○	○
	総合評価(ゲル物性)	○	○	○	○

【0059】

【表8】

(実施例29～31)

	成 分	29	30	31
薬物	リン酸デキサメタゾンナトリウム			
	リン酸ベタメタゾンナトリウム			
	塩酸リドカイン	3	3	3
	ポリアクリル酸ナトリウム	0.5	2	2
	ポリアクリル酸部分中和物			0.5
	ポリアクリル酸			
イオン性合成高分子 (A)	カルボキシビニルポリマー			
	メトキシエチレン無水マレイン酸共重合体			
非イオン性合成高分子 (B)	ポリビニルアルコール (部分けん化物)		2	2
	ポリビニルアルコール (完全けん化物)	7.5		
	ポリビニルピロリドン	7.5		
	ポリエチレンオキシド		1.5	1.5
天然系高分子 (C)	ゼラチン		3.5	
	カラギーナン	2.5		3
	シクロデキストリン		1.65	
	ローカストビンガム			
	カルボキシメチルセルロース			
多価アルコール類	グリセリン	20	30	30
	プロピレングリコール			
	D-ソルビトール液(70%)	2	3.75	3
	エリスリトール			
架橋剤	乾燥水酸化アルミニウムゲル	0.37	0.37	0.37
	エチレングリコールジグリシジルエーテル		0.1	0.1
	尿素			
	合成ケイ酸アルミニウム			
	メタケイ酸アルミン酸マグネシウム			
	四ホウ酸ナトリウム	0.5		
pH調整剤	トリエタノールアミン			
界面活性剤	モノステアリン酸ポリエチレングリコール		0.3	0.3
防腐剤	メチルパラベン	0.18	0.18	0.18
	プロピルパラベン	0.02	0.02	0.02
	精製水	55.93	51.63	54.03
	A+B+C	18	10.65	9
	A/(A+B+C)	2.78	18.78	27.78
	(B+C)/A	35.00	4.33	2.60
ゲル物性	pH	6.30	6.60	6.25
	Probe tack(gf)	14.3±0.5	9.8±1.0	11.8±1.3
	粘度(cps)	22500	24000	38000
官能評価	皮膚付着性	○	○	○
	ベタツキ	○	○	○
	保形性	○	○	○
	浸み出し	○	○	○
	カップ耐摩性	○	○	○
	総合評価(ゲル物性)	◎	◎	○

【0060】

【表9】

(比較例1～6)

	成 分	1	2	3	4	5	6
薬物	リン酸デキサメタゾンナトリウム	3	3	3	3	3	3
イオン性合成高分子 (A)	ポリアクリル酸ナトリウム	2	3	2	2.5	2.5	
	ポリアクリル酸部分中和物	0.5		1	1	1.5	4.5
	N-ビニルアセトアミド/アクリル酸共重合体						
非イオン性合成高分子 (B)	ポリビニルアルコール (部分けん化物)	1	0.5	1.5	3	3	3
	ポリビニルアルコール (完全けん化物)						
	ポリビニルピロリドン						
	ポリエチレンオキシド						
天然系高分子 (C)	ゼラチン	2.5	3	1.5	3	3	3
	カラギーナン						
	シクロデキストリン						
多価アルコール類	グリセリン	30	30	30	30	30	30
	D-ソルビトール液(70%)			3	2	2	2
架橋剤	乾燥水酸化アルミニウムゲル	0.37	0.37	0.37	0.37	0.37	0.37
	エチレングリコールジグリシジルエーテル	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
	尿素						
	水酸化アルミニウムマグネシウム						
pH調整剤	トリエタノールアミン	0.5		0.5	1	1.5	1.5
	消石灰						
界面活性剤	モノステアリン酸ポリエチレングリコール	0.5	0.3	0.3	0.5	0.5	0.5
防腐剤	メチルパラベン	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18	0.18
	プロピルパラベン	0.02	0.02	0.02	0.05	0.05	0.05
	精製水	59.33	59.53	56.53	53.3	52.3	51.8
	A+B+C	6	6.5	6	9.5	10	10.5
	A/(A+B+C)	41.67	46.15	50.00	36.84	40.00	42.86
	(B+C)/A	1.40	1.17	1.00	1.71	1.50	1.33
ゲル物性	pH	7.67	7.89	7.78	7.29	7.75	7.52
	Probe tack(gf)	5.0±0.8	10.0±1.0	8.3±1.3	15.0±0.3	16.0±0.6	12.0±0.6
	粘度(cps)	19500	24000	22500	37000	40500	37500
官能評価	皮膚付着性	△	○	△	○	○	○
	ベタツキ	×	×	×	○	○	○
	保形性	○	○	△	○	○	○
	浸み出し	×	×	×	○	○	○
	カップ剥離性	○	○	○	○	○	○
	総合評価(ゲル物性)	×	×	×	○	○	○

【0061】

【表10】

(比較例7～11)

	成 分	7	8	9	10	11
薬物	リン酸デキサメタゾンナトリウム	3	3	3	3	3
イオン性合成高分子 (A)	ポリアクリル酸ナトリウム					2
	ポリアクリル酸部分中和物					
	N-ビニルアセトアミド/アクリル酸共重合体				10	
非イオン性合成高分子 (B)	ポリビニルアルコール (部分けん化物)					2
	ポリビニルアルコール (完全けん化物)	12				
	ポリビニルピロリドン				3	
	ポリエチレンオキシド					2
天然系高分子 (C)	セラチン		4			3
	カラギーナン			3		
	シクロデキストリン					3.3
多価アルコール類	グリセリン		20	15	40	30
	D-ソルビトール液(70%)					5
架橋剤	乾燥水酸化アルミニウムゲル					0.37
	エチレングリコールジグリシジルエーテル					0.1
	尿素				1	
	水酸化アルミニウムマグネシウム				0.8	
pH調整剤	トリエタノールアミン					
	過石炭酸				0.6	
界面活性剤	モノステアリン酸ポリエチレングリコール					0.3
防腐剤	メチルパラベン		0.18	0.18		0.18
	プロピルパラベン		0.02	0.02		0.02
	精製水	85	72.8	78.8	41.6	48.73
	A+B+C	12	4	3	13	12.3
	A/(A+B+C)	0.00	0.00	0.00	76.92	16.26
	(B+C)/A	-	-	-	0.30	5.15
ゲル物性	pH	7.56	7.75	7.65	7.74	7.79
	Probe tack(gf)	0.2±0.1	1.2±0.1	0.5±0.1	14.1±0.1	8.8±0.5
	粘度(cps)	10000	2000	5000	110000	22500
官能評価	皮膚付着性	×	×	×	○	○
	ベタツキ	○	△	×	△	○
	保形性	○	○	△	○	○
	浸み出し	△	△	×	○	○
	カップ剥離性	○	○	○	○	○
	総合評価(ゲル物性)	×	×	×	○	○

【0062】

(試験例 2)

実施例 1～6、8～11、13～15、20～23 及び比較例 1～3、7～10 の組成物について、イオン性合成高分子物質、非イオン性合成高分子物質及び天然系高分子物質の構成比について、ゲル物性の総合評価やゲル粘度及び充填性への影響を検討した。その結果を表 11 に示した。

【0063】

【表 11】

実施例	イオン性 合成高 分子(A)	非イオン 性合成高 分子(B)	天然系高 分子(C)	構成比 (B+C)/A	A+B+C	物性総合評価	粘度 (cps)	充填適性
実施例 1	0.25	15	2.5	70	17.75	○	15500	◎
実施例 2	0.5	15	2.5	35	18.0	○	28000	◎
実施例 3	1.0	15	2.5	17.5	18.5	◎	32000	◎
実施例 4	1.5	4	6.3	6.87	11.8	◎	22500	◎
実施例 5	2	4	6.3	5.15	12.3	◎	24000	◎
実施例 6	2	3.5	5.15	4.33	10.65	◎	24500	◎
実施例 8	2	4	3	3.50	9	○	23000	◎
実施例 9	2	3	3	3	8	○	22500	◎
実施例 10	2	2	3	2.5	7	○	20000	◎
実施例 11	2	1	3	2	6	○	15000	◎
実施例 13	2.5	3.5	5.15	3.46	11.15	◎	27000	○
実施例 14	2.5	3.5	3	2.60	9	◎	28500	◎
実施例 15	2.5	2	3	2	7.5	◎	23000	◎
実施例 20	3	3	3	2	9	◎	28500	○
実施例 21	3	2.5	2.5	1.67	8	◎	27000	○
実施例 22	3	2	2.5	1.5	7.5	○	26500	◎
実施例 23	3	1.5	2.5	1.33	7	○	25000	◎
比較例 1	2.5	1	2.5	1.4	6	×	19500	◎
比較例 2	3	0.5	3	1.17	6	×	24000	◎
比較例 3	3	1.5	1.5	1	6	×	28500	◎
比較例 7	0	12	0		12	×	10000	◎
比較例 8	0	0	4		4	×	2000	◎
比較例 9	0	0	3		3	×	5000	◎
比較例 10	10	3	3	1.33	16	○	110000	×

【0064】

表 11 に示す結果から、薬物吸収性を考慮しイオン性合成高分子 (A) の配合量を 3 % 以内とした本発明の各実施例の組成物では、非イオン性合成高分子物質 (B) 及び天然系高分子物質 (C) の配合量の関係が、 $(B+C)/A$ が 1.5 倍以上で $A+B+C$ の配合量が 7 % 以上の場合に、良好なゲル物性が得られ、調製直後のゲル粘度が 30000 cps 未満であり、製造時の取り扱い性も良く、充填型のゲル組成物としては最適なものであった。

一方、 $(B+C)/A$ が 1.5 倍未満、または $A+B+C$ の配合量が 7 % 未満の比較例 1～3 では、ゲル保形性が不十分である上に、ゲルのベタツキ及び浸み出しが顕著に認められた。

また、非イオン性合成高分子物質又は天然系高分子物質をどちらか単独で配合した比較例 7～9 では、接着力の不足と浸み出しが発生し、N-ビニルアセトアミド共重合体を配合した比較例 10 では、良好なゲル物性が得られたものの、ゲ

ル粘度が著しく高い上に、特有のチキトロピック性があり、定量的な充填は不可能であった。

以上の結果より、本発明の粘着ゲル組成物は、機能面及び製造面で高い有用性を有することが明らかとなった。

【0065】

(実験例2：ラット薬物吸収性試験)

表12に記載した実施例1～6、8、9、13～15、20、23及び24、比較例4～10の各粘着ゲル組成物(4.5 cm²)に、塩化銀ペーストを印刷した電極を装着し、ドナー電極(陰極)とした。さらに、銀ペーストを印刷した電極の印刷面にPET不織布を装着した製剤(4.5 cm²)に生理食塩水を含浸させたものを、リファレンス電極(陽極)とした。

SDラット7週齢(体重250 g)の腹部をシェーバー処理をした後、製剤を貼布し、エラテックステープ(アルケア社製)で固定し、さらに電源装置及び記録装置と接続したコードを製剤に接続し、通電(定電流: 0.10 mA/cm²、通電時間: 3 hr)を開始した。採血は、経静脈よりシリンジで採血し、血漿をアルカリフォスファターゼにより脱リン酸化し、ODSカートリッジでクリーンアップ後、HPLCでデキサメタゾンとして定量した。その結果を表12に示す。

【0066】

【表 12】

実施例	イオン性合成高分子(A)	非イオン性合成高分子(B)	天然高分子(C)	構成比(A+B)/C	血中デキサメタゾン濃度(3hr, mean±SD)
実施例 1	0.25	15	2.5	70	784.17±51.22
実施例 2	0.5	15	2.5	35	791.34±99.43
実施例 3	1.0	15	2.5	17.5	773.39±39.87
実施例 4	1.5	4	6.3	6.87	741.42±73.85
実施例 5	2	4	6.3	5.15	774.75±50.17
実施例 6	2	3.5	5.15	4.33	797.25±113.62
実施例 8	2	4	3	3.50	796.50±104.18
実施例 9	2	3	3	3	867.25±52.13
実施例 13	2.5	3.5	5.15	3.46	681.71±66.19
実施例 14	2.5	3.5	3	2.60	659.68±44.51
実施例 15	2.5	2	3	2	701.38±56.20
実施例 20	3	3	3	2	567.27±26.90
実施例 23	3	2	2.5	1.5	556.96±45.82
実施例 24	3	3	3	2	520.21±72.65
比較例 4	3.5	3	3	1.71	276.00±52.18
比較例 5	4.0	3	3	1.50	156.90±29.02
比較例 6	4.5	3	3	1.33	114.46±20.30
比較例 7	0	12	0	-	808.88±123.40
比較例 8	0	0	4	-	765.64±75.32
比較例 9	0	0	3	-	785.36±740.33
比較例 10	10	3	3	1.33	726.71±46.03

【0067】

表 12 に示される結果より、非イオン性合成高分子物質及び天然系高分子物質の配合量の如何に関わらず、イオン性合成高分子物質の配合量の増加に伴い、薬物の血中濃度は低下しており、特に 3.5% 以上配合した場合（比較例 4～6）の血中濃度の低下は著しいことが明らかである。この理由としては、イオン性合成高分子物質物質が解離型官能基を有するため、導電性物質であるという点と、ゲル中の自由水量を減少させるという点が挙げられる。

また、比較例 10 では、弱イオン性合成高分子物質 N-ビニルアセトアミドを使用した製剤の結果が示されているが、このような基剤の場合には、血中濃度の低下はあまりみられていない。しかしながら、表 8 に支援されたように、比較例 10 のものは、粘度が著しく高くなっており、充填適性が非常に悪いものであった。

以上の結果より、イオントフォレーシスによる薬物投与において、解離型官能基を有するイオン性合成高分子物質を 3 重量% より多く配合した場合は、薬物吸

収性面で、負の効果を生じることが示唆された。

【0068】

(試験例 3：薬効試験)

実施例 2、8、15、20 と比較例 5、6、10 を使用して、ウサギ慢性関節炎モデルによる炎症抑制効果を検討した。モデルの作成方法及び評価方法は、下記の通りとした。

＜B S A 関節炎モデルの作成＞ メチル化 B S A 投与後、追加免疫を 3 回実施し、抗体を産生させた。抗体の産生を確認した後、足関節に 0.1 % m B S A を 0.5 ml 注入し、炎症を惹起させた。1 週間隔で 4 回惹起実施した。4 回目惹起の 24 時間後に、炎症度合いを測定して群分けを実施して、薬剤投与を実施した。尚、対照足として、左足に生理食塩水 0.5 ml を関節内投与した。

＜評価方法＞ 関節左右（横）幅を測定し、炎症の度合いを 24 時間、48 時間、72 時間、96 時間で評価した。その結果を図 1 に示した。

図 1 に示される結果より、非イオン性合成高分子物質及び天然系高分子物質の配合量の如何に関わらず、イオン性合成高分子物質の配合量が少ないほど、炎症の抑制度が高いことが判明した。この結果、試験例 2（表 12）で示した薬物血中濃度と相関しており、薬効面からも、イオン性合成高分子物質の配合量は、少量にすることが望ましいことが判明した。

【0069】

(試験例 4：薬物安定性試験)

表 13 に示す実施例 2、4～6、8、13、15、20、22 及び比較例 7～11 の粘着ゲル組成物（4.5 cm²）に、塩化銀ペーストを印刷した電極を装着した製剤を、アルミニウム包装を施した状態で、50℃、75% R H で保存し、薬効成分（リン酸デキサメタゾンナトリウム）の経時的変化の度合いを検討した。さらに、ゲル表面の p H を測定し、薬物分解による p H 変動幅を検討した。結果を表 13 に示す。尚、薬物残存率は、平均±標準偏差（N=3）で示した。

【0070】

【表 13】

実施例	イオン性合成 高分子(A)	pH (初期)	pH (50℃-1ヶ月)	pH 変動幅	薬物残存率 50℃-1ヶ月(%、対初期値)
実施例 2	0.5	6.76	6.31	0.45	86.58±1.66
実施例 4	1.5	6.81	6.69	0.12	92.28±1.17
実施例 5	2	7.86	7.80	0.06	94.63±0.62
実施例 6	2	7.85	7.81	0.04	95.72±0.76
実施例 8	2	7.46	7.42	0.04	94.65±0.44
実施例 13	2.5	7.72	7.64	0.08	92.65±0.86
実施例 15	2.5	6.89	6.83	0.06	94.49±0.63
実施例 20	3	7.83	7.81	0.02	98.65±0.77
実施例 22	3	7.79	7.78	0.01	98.78±1.17
比較例 7	0	7.76	7.26	0.50	85.24±0.62
比較例 8	0	7.50	6.85	0.65	82.14±2.20
比較例 10	10	7.53	7.13	0.40	86.70±1.21
比較例 11	2	7.85	7.67	0.18	90.50±0.68

【0071】

表 13 に示される結果から、イオン性合成高分子物質の配合量が多いほど、薬物の経時安定性が向上することが明らかである。また、経時安定性が高い組成物ほど、経時でのゲル pH 変動が小さいことが明らかになった。

以上の結果から、イオン性合成高分子物質が強力な pH 緩衝能を形成し、その結果、加水分解等による pH 変動を抑制することができ、分解速度を小さくすることが判明した。本発明は、この知見に基づくものである。

さらに、表 13 に示される実施例 5 と比較例 11 の結果から、本発明の製造方法によれば、窒素処理及び真空下で調合を実施することができるので、ゲル中の溶存酸素を大幅に削減でき、その結果、酸化分解速度を小さくすることができることが明らかになった。

これらの結果から、本発明の粘着ゲル組成及び製造方法は、加水分解と酸化分解の両方からの分解抑制が可能であるため、加水分解及び酸化分解に対して薬物安定性の維持が非常に困難な薬物であっても、配合することができる。

【0072】

【発明の効果】

本発明の粘着ゲル組成物は、調製時及び調製後のゲル特性に特異的なチキトロピック性がなく、しかも、ゲル粘度を中粘度以下に設定できるため、連続的に容易なゲル調製及び充填が可能で、低コストでの製造ができる。さらに、窒素充填

及び真空下での製造が可能であるため、加水分解や酸化に対して弱い安定性を示す薬物を安定な状態で配合することができる。

また、本発明の粘着ゲル組成物は、従来のイオン性合成高分子配合のゲル組成物の欠点であった薬物輸率の低下と自由水の減少による薬物吸収性の低下をひき起こすことがなく、薬物高放出性であり、保形力及び接着性にも優れている。

本発明の粘着ゲル組成物及び製造方法は、取り扱い性、製造性、経時安定性、薬物放出性、薬理効果及び経済性の面において高い特性を有するため、イオントフォレーシス製剤用として非常に好適である。

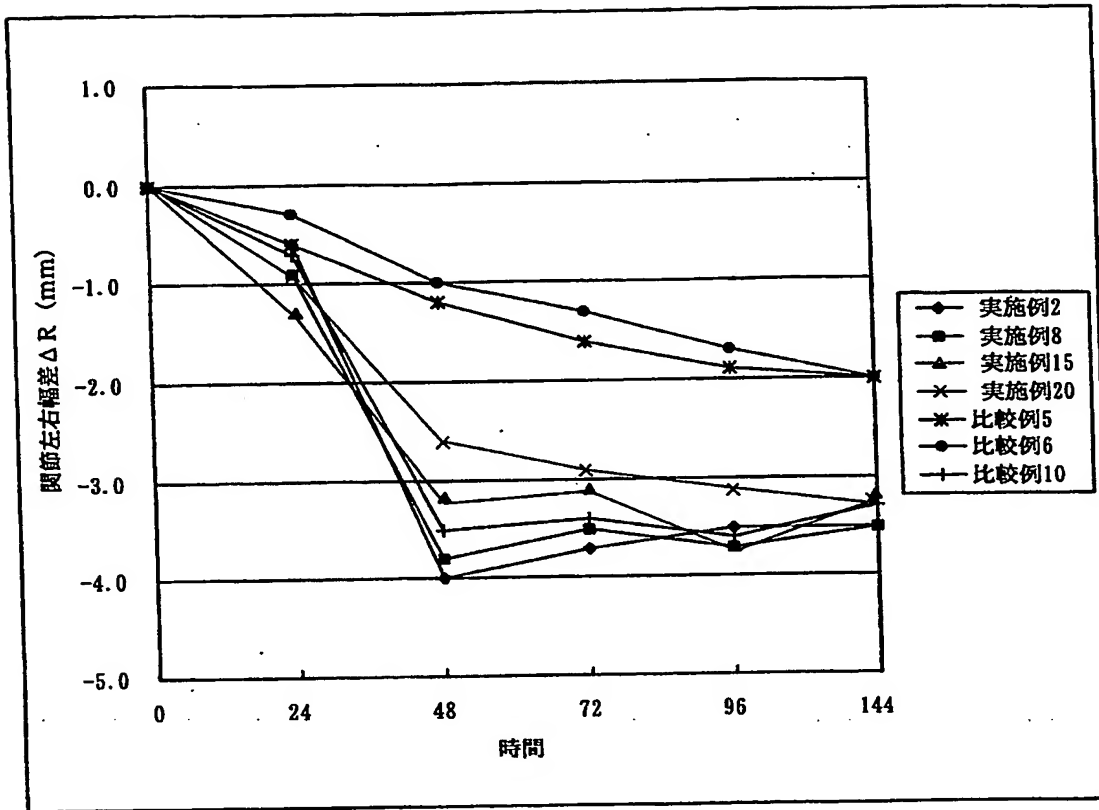
【図面の簡単な説明】

【図 1】

本発明のイオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物の薬効試験の結果を示すグラフである。

【書類名】 図面

【図1】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 薬物吸収性、薬物安定性、ゲル保形性、ゲル粘着性の全てにおいて優れ、しかも、製造時の調合及び充填が容易で、安価な製造が可能な経皮又は経粘膜適用のイオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物とその製造方法を提供する。

【解決手段】 イオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物において、イオン性合成高分子物質、非イオン性合成高分子物質、天然系高分子物質、多価アルコール類、架橋剤及び薬物を配合する。前記イオントフォレーシス製剤用粘着ゲル組成物の製造において、各成分の混合及び練合時に、窒素置換及び／又は真空練合を実施して、ゲル中の溶存酸素を積極的に除去する。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2002-255682
受付番号	50201302049
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成14年 9月 2日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成14年 8月30日
-------	-------------

次頁無

特願 2002-255682

出願人履歴情報

識別番号

[000160522]

1. 変更年月日

1990年 9月13日

[変更理由]

新規登録

住 所

佐賀県鳥栖市田代大官町408番地

氏 名

久光製薬株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.